

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
7. März 2002 (07.03.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/18351 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 239/94,
405/12, 413/12, 413/14, A61K 31/517, A61P 35/00

SOLCA, Flavio [CH/AT]; Fimbingergasse 1/9, A-1230
Wien (AT).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/09532

(22) Internationales Anmeldedatum:
18. August 2001 (18.08.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 42 058.3 26. August 2000 (26.08.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
[DE/DE]; 55216 Ingelheim/Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HIMMELSBACH,
Frank [DE/DE]; Ahornweg 16, 88441 Mittelbiber-
ach (DE). LANGKOPF, ELKE [DE/DE]; Schloss
3, 88447 Warthausen (DE). JUNG, Birgit [DE/DE];
Muehlstrasse 23, 55270 Schwabenheim (DE). BLECH,
Stefan [DE/DE]; Müllerweg 9, 88447 Warthausen (DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: BICYCLIC HETEROCYCLES, MEDICAMENTS CONTAINING THESE COMPOUNDS, THEIR USE, AND METHODS FOR THE PRODUCTION THEREOF

(54) Bezeichnung: BICYCLISCHE HETEROCYCLEN, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL, DEREN VERWENDUNG UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG

(57) Abstract: The invention relates to bicyclic heterocycles of general formula (I), in which R₁ to R₆ are defined as referred to in Claims Nos. 1 to 7, to their tautomers, their stereoisomers, and to their salts, particularly their physiologically compatible salts with inorganic or organic acids or bases, which have valuable pharmacological properties, in particular, an inhibitive effect on the signal transduction imparted by tyrosine kinases. The invention also relates to the use of said bicyclic heterocycles for treating diseases, especially tumor diseases, disorders of the lung and of the respiratory tract, and to the production thereof.

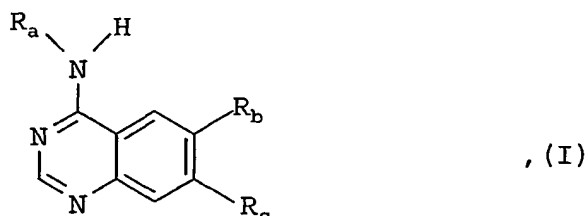
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel (I), in der R₁ bis R₆ wie in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnt definiert sind, deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion, deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrankungen, von Erkrankungen der Lunge und der Atemwege und deren Herstellung.

WO 02/18351 A1

Bicyclische Heterocyclen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung

5

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel



10

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch Tyrosinkinasen vermittelte Signaltransduktion, deren Verwendung zur Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Tumorerkrankungen, von Erkrankungen der Lunge und der Atemwege und deren Herstellung.

20

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

R_a eine Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe oder eine durch die Reste R₁ und R₂ substituierte Phenylgruppe, wobei

25

R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Trifluormethyl-, Cyan- oder Ethinylgruppe und R₂ ein Wasserstoff- oder Fluoratom darstellen,

30 einer der Reste R_b oder R_c eine R₃-(CH₂)_m-O-Gruppe und der andere der Reste R_b oder R_c eine Methoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy-, Cyclopentylmethoxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-

yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofuranylmethoxy- oder Tetrahydropyranylmethoxygruppe, wobei

5 R_3 eine N-(2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-methylamino- oder N-(2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-ethylaminogruppe,

eine an den Methylengruppen durch eine oder zwei Methyl- oder Ethylgruppen substituierte R_4 -O-CO-CH₂-N-CH₂CH₂-OH Gruppe, in der

10

R_4 ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe darstellt,

15

oder eine durch eine oder zwei Methyl- oder Ethylgruppen substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe und

m die Zahl 2, 3 oder 4 darstellen,

mit der Maßgabe, dass die Verbindungen

20

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-7-(2-{N-(2-hydroxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[(ethoxycarbonyl)-methyl]-amino}-ethoxy)-chinazolin,

25

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-chinazolin,

4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin und

30

4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-7-methoxy-chinazolin

ausgeschlossen sind,

35

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

- 5 R_a eine Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe oder eine durch die Reste R_1 und R_2 substituierte Phenylgruppe, wobei

R_1 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Trifluormethyl-, Cyan- oder Ethinylgruppe und
10 R_2 ein Wasserstoff- oder Fluoratom darstellen,

einer der Reste R_b oder R_c eine $R_3-(CH_2)_m$ -O-Gruppe und der andere der Reste R_b oder R_c eine Methoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy-,
15 Cyclopentylmethoxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofuranylmethoxy- oder Tetrahydropyranylmethoxygruppe, wobei

- 20 R_3 eine N-(2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-methylamino- oder N-(2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-ethylaminogruppe,

eine an den Methylengruppen durch eine oder zwei Methyl- oder Ethylgruppen substituierte R_4 -O-CO-CH₂-N-CH₂CH₂-OH
25 Gruppe, in der

R_4 ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe darstellt,

- 30 oder eine durch eine oder zwei Methyl- oder Ethylgruppen substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe und

m die Zahl 2, 3 oder 4 darstellen,

- 35 mit der Maßgabe bedeuten, dass die Verbindungen

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-
7-(2-{N-(2-hydroxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[(ethoxycarbonyl)-
methyl]-amino}-ethoxy)-chinazolin,

5 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-
7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-chinazolin,

4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-
4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

10

4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-
N-methyl-amino]-ethoxy}-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-(2-{N-(2-hydroxy-2-methyl-prop-
15 1-yl)-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-amino}-ethoxy)-7-methoxy-
chinazolin,

4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-(3-methyl-2-oxo-morpholin-
4-yl)ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

20

4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-(5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-
4-yl)ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-
25 morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-
morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

30 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-
morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-
morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

35

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

5 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydro-furan-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydro-furan-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

10

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydro-furan-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

15 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

20

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

25 (R)-4-[(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-methoxy-chinazolin,

30 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclobutyloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopentyloxy-chinazolin,

35

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopentylmethoxy-chinazolin, ..

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydro-furan-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-6-methoxy-chinazolin, ..

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydro-furan-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-6-cyclopentyloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydro-furan-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-6-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-cyclopentyloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-cyclopentylmethoxy-chinazolin und

(R)-4-[(1-Phenyl-ethyl) amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-cyclopentyloxy-chinazolin

ausgeschlossen sind,

insbesondere diejenigen, in denen

R_a eine 1-Phenylethylgruppe oder eine durch die Reste R₁ und R₂ substituierte Phenylgruppe darstellt, wobei

- 7 -

R_1 ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl- oder Ethinylgruppe und

R_2 ein Wasserstoff- oder Fluoratom darstellen,

- 5 einer der Reste R_b oder R_c eine $R_3-(CH_2)_m$ -O-Gruppe und der andere der Reste R_b oder R_c eine Methoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy-, Cyclopentylmethoxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy-,
10 Tetrahydrofuranylmethoxy- oder Tetrahydropyranylmethoxygruppe, wobei

R_3 eine N-(2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-methylaminogruppe,

- 15 eine an den Methylengruppen durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte R_4 -O-CO-CH₂-N-CH₂CH₂-OH Gruppe, in der

R_4 eine C₁₋₄-Alkylgruppe darstellt,

- 20 oder eine durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe und

m die Zahl 2, 3 oder 4 darstellen,

25

mit der Maßgabe bedeuten, dass die Verbindungen

- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-
7-(2-{N-(2-hydroxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[(ethoxycarbonyl)-
30 methyl]-amino}-ethoxy)-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-
7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-chinazolin,

- 35 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Brom-phenyl) amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-7-methoxy-chinazolin,

5 4-[(3-Brom-phenyl) amino]-6-(2-{N-(2-hydroxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-amino}-ethoxy)-7-methoxy-chinazolin,

10 4-[(3-Brom-phenyl) amino]-6-[2-(3-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Brom-phenyl) amino]-6-[2-(5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

15 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

20 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

25 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

30 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-7-methoxy-chinazolin,

35 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydro-furan-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

5 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

10

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

15 (R)-4-[(1-Phenyl-ethyl) amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-methoxy-chinazolin,

20 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclobutyloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopentyloxy-chinazolin,

25

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

30 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydro-furan-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-6-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-6-cyclopentyloxy-chinazolin,

5 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-6-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-cyclopentyloxy-chinazolin,

15 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-cyclopentylmethoxy-chinazolin und

(R)-4-[(1-Phenyl-ethyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-cyclopentyloxy-chinazolin

20

ausgeschlossen sind,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

25 Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R_a eine 1-Phenylethylgruppe oder eine durch die Reste R₁ und R₂ substituierte Phenylgruppe darstellt, wobei

30

R₁ ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom und

R₂ ein Wasserstoff- oder Fluoratom darstellen,

35 einer der Reste R_b oder R_c eine R₃-(CH₂)_m-O-Gruppe und der andere der Reste R_b oder R_c eine Methoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy-, Cyclo-

pentylmethoxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofuranylmethoxy- oder Tetrahydropyranylmethoxygruppe, wobei

- 5 R_3 eine N-(2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-methylaminogruppe oder eine durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe und

 m die Zahl 2, 3 oder 4 darstellen,

10

mit der Maßgabe bedeuten, dass die Verbindungen

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-
7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-chinazolin,

15

4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

20

4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-(3-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

25

4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-(5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

30

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

35

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

- 12 -

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

5 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-7-methoxy-chinazolin,

10 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

15 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

20 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

25 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

(R)-4-[(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

30 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-methoxy-chinazolin,

35 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclobutyloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopentyloxy-chinazolin,

5 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

10 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydro-furan-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-6-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydro-furan-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-6-cyclopentyloxy-china-
15 zolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydro-furan-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-6-cyclopentylmethoxy-
chinazolin,

20

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-cyclopentyloxy-chinazolin,
25

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-cyclopentylmethoxy-chinazolin und

30 (R)-4-[(1-Phenyl-ethyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-cyclopentyloxy-chinazolin

ausgeschlossen sind,

35 deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

5 R_a eine 1-Phenylethyl-, 3-Bromphenyl- oder 3-Chlor-4-fluor-phenylgruppe,

R_b eine $R_3-(CH_2)_m$ -O-Gruppe, in der

10 R_3 eine durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe und
m die Zahl 2 oder 3 darstellen,

und R_c eine Methoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclopropylmethoxy, Tetrahydrofuran-3-yloxy- oder
15 Tetrahydrofuranylmethoxygruppe mit der Maßgabe bedeuten, dass die Verbindungen

4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
20

4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-(3-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-(5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
25

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

30 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
35

4- [(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -6- [3- (6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl) -propyloxy] -7-methoxy-chinazolin,

4- [(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -6- [2- (6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl) -ethoxy] -7-cyclopentyloxy-chinazolin,

4- [(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino] -6- [3- (6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl) -propyloxy] -7-cyclopentyloxy-chinazolin und

10 (R) -4- [(1-Phenyl-ethyl) amino] -6- [3- (6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl) -propyloxy] -7-cyclopentyloxy-chinazolin

ausgeschlossen sind,

15 deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind auch diejenigen, in denen

20 R_a eine 3-Chlor-4-fluor-phenylgruppe,

R_b eine Cyclopentyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclopentylmethoxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy- oder Tetrahydrofuranyl-methoxygruppe und

25

R_c eine R_3 - $(CH_2)_m$ -O-Gruppe, in der

R_3 eine durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe und

30

m die Zahl 2 darstellen,

mit der Maßgabe bedeuten, dass die Verbindungen

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-
7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-
5 morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopentyloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-
morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopropylmethoxy-chinazolin und

10 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-
morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

ausgeschlossen sind,

15

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

Als ganz besonders bevorzugte Verbindungen seien beispielsweise folgende erwähnt:

20

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentylmethoxy-
7-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-chinazolin,

25

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-
7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-
chinazolin,

30

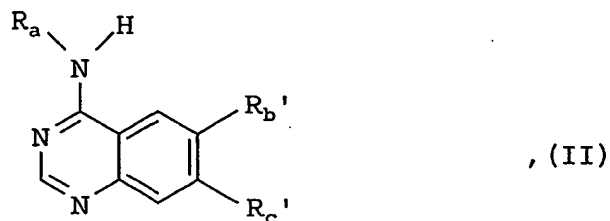
(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopropylmethoxy-
7-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-chinazolin,

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclobutyloxy-
6-[3-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-china-
zolin,

- (5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-6-[3-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-chinazolin,
- 5 (6) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopropylmethoxy-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-chinazolin,
- (7) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-((*S*)-6-methyl-2-oxo-morpho-
- 10 lin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (8) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpho-
- lin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 15 (9) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (10) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 20 (11) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[3-((*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (12) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[2-((*S*)-6-methyl-2-oxo-
- 25 morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin und
- (13) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 30 deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich beispielsweise nach folgenden Verfahren herstellen:

a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



5 in der

R_a wie eingangs erwähnt definiert ist,

einer der Reste R_b' oder R_c' eine Methoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy- oder Cyclopentylmethoxygruppe darstellt und

10 der andere der Reste R_b' oder R_c' eine Z₁-(CH₂)_m-O-Gruppe darstellt, in der

m wie eingangs erwähnt definiert ist und

15 Z₁ eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe wie ein Chlor- oder Bromatom, eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe bedeutet,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

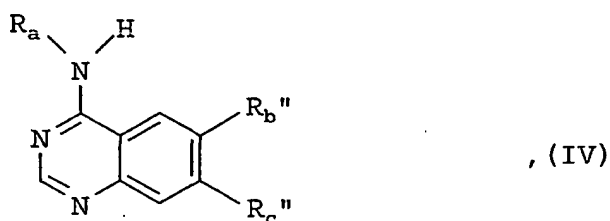
R₃ wie eingangs erwähnt definiert ist.

25 Die Umsetzung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Sulfolan, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan zweckmäßigerweise in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin oder N-Ethyl-diisopropylamin,
30 wobei diese organischen Basen gleichzeitig auch als Lösungs-

mittel dienen können, oder in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumkarbonat oder Kaliumcarbonat zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, durchgeführt.

5

b) Cyclisierung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



10 in der

R_a wie eingangs erwähnt definiert ist,

einer der Reste R_b'' oder R_c'' eine Methoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy- oder Cyclopentylmethoxygruppe darstellt und

15 der andere der Reste R_b'' oder R_c'' eine $R_3'-(CH_2)_m-O$ -Gruppe darstellt, in der

m wie eingangs erwähnt definiert ist und

20 R_3' eine an den Methylengruppen durch eine oder zwei Methyl- oder Ethylgruppen substituierte $R_4-O-CO-CH_2-N-CH_2CH_2-OH$ Gruppe bedeutet, in der

R_4 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe darstellt.

25

Die Umsetzung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Sulfolan, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan zweckmäßigerweise in Gegenwart einer wasserfreien Säure wie Trifluoressigsäure, Methansulfonsäure oder Schwefelsäure

30

oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benztriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt.

10

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

15

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

20

als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

25

als Schutzreste für eine Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe in Betracht.

30

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in

35

Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

- 5 Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxy-carbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls
10 unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in
15 Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung
20 mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise
25 durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

30 Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Iso-
35 mere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche
5 in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971)) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2
10 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

15 Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie
20 z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder
25 Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt bei-
30 spielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)-oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

35 Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in

ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxy-, Hydroxyphosphoryl-, Sulfo- oder 5-Tetrazolylgruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis IV sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach an sich literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele I bis XIV).

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf die durch den Epidermal Growth Factor-Rezeptor (EGF-R) vermittelte Signaltransduktion, wobei diese beispielsweise durch eine Inhibition der Ligandenbindung, der Rezeptordimerisierung oder der Tyrosinkinase selbst bewirkt werden kann. Außerdem ist es möglich, daß die Signalübertragung an weiter abwärtsliegenden Komponenten blockiert wird.

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurden wie folgt geprüft:

Die Hemmung der EGF-R vermittelten Signalübertragung kann z.B. mit Zellen nachgewiesen werden, die humanen EGF-R exprimieren und deren Überleben und Proliferation von Stimulierung durch EGF bzw. TGF-alpha abhängt. Hier wurde eine Interleukin-
5 3-(IL-3) abhängige Zelllinie murinen Ursprungs verwendet, die derart genetisch verändert wurde, daß sie funktionellen humanen EGF-R exprimiert. Die Proliferation dieser F/L-HERc genannten Zellen kann daher entweder durch murines IL-3 oder durch EGF stimuliert werden (siehe von Rüden, T. et al. in
10 EMBO J. 7, 2749-2756 (1988) und Pierce, J. H. et al. in Science 239, 628-631 (1988)).

Als Ausgangsmaterial für die F/L-HERc Zellen diente die Zelllinie FDC-P₁, deren Herstellung von Dexter, T. M. et al. in J.
15 Exp. Med. 152, 1036-1047 (1980) beschrieben wurde. Alternativ können aber auch andere Wachstumsfaktor-abhängige Zellen verwendet werden (siehe beispielsweise Pierce, J. H. et al. in Science 239, 628-631 (1988), Shibuya, H. et al. in Cell 70, 57-67 (1992) und Alexander, W. S. et al. in EMBO J. 10, 3683-
20 3691 (1991)). Zur Expression der humanen EGF-R cDNA (siehe Ullrich, A. et al. in Nature 309, 418-425 (1984)) wurden rekombinante Retroviren verwendet, wie in von Rüden, T. et al., EMBO J. 7, 2749-2756 (1988) beschrieben, mit dem Unterschied, daß zur Expression der EGF-R cDNA der retrovirale Vektor LXS-N
25 (siehe Miller, A. D. et al. in BioTechniques 7, 980-990 (1989)) eingesetzt wurde und als Verpackungszelle die Linie GP+E86 (siehe Markowitz, D. et al. in J. Virol. 62, 1120-1124 (1988)) diente.

30 Der Test wurde wie folgt durchgeführt:

F/L-HERc Zellen wurden in RPMI/1640 Medium (BioWhittaker), supplementiert mit 10 % foetalem Rinderserum (FCS, Boehringer Mannheim), 2 mM Glutamin (BioWhittaker), Standardantibiotika
35 und 20 ng/ml humanem EGF (Promega), bei 37°C und 5% CO₂ kultiviert.

viert. Zur Untersuchung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden $1,5 \times 10^4$ Zellen pro Vertiefung in Triplikaten in 96-Loch-Platten in obigem Medium (200 μ l) kultiviert, wobei die Proliferation der Zellen entweder mit EGF (20 ng/ml) oder murinem IL-3 stimuliert wurde. Als Quelle für IL-3 dienten Kulturüberstände der Zelllinie X63/0 mIL-3 (siehe Karasuyama, H. et al. in Eur. J. Immunol. 18, 97-104 (1988)). Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in 100% Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und in verschiedenen Verdünnungen den Kulturen zugefügt, wobei die maximale DMSO Konzentration 1% betrug. Die Kulturen wurden für 48 Stunden bei 37°C inkubiert.

Zur Bestimmung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde die relative Zellzahl mit dem Cell Titer 96™ Aqueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay (Promega) in O.D. Einheiten gemessen. Die relative Zellzahl wurde in Prozent der Kontrolle (F/LHERc Zellen ohne Inhibitor) berechnet und die Wirkstoffkonzentration, die die Proliferation der Zellen zu 50% hemmt (IC_{50}), abgeleitet. Hierbei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

Verbindung (Beispiel Nr)	Hemmung der EGF-abhängigen Proliferation IC_{50} [nM]
1	59
1(1)	29
1(2)	29
2(1)	36

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I hemmen somit die Signaltransduktion durch Tyrosinkinasen, wie am Beispiel des humanen EGF-Rezeptors gezeigt wurde, und sind daher nützlich zur Behandlung pathophysiologischer Prozesse, die durch Überfunktion von Tyrosinkinasen hervorgerufen

werden. Das sind z.B. benigne oder maligne Tumoren, insbesondere Tumoren epithelialen und neuroepithelialen Ursprungs, Metastasierung sowie die abnorme Proliferation vaskulärer Endothelzellen (Neoangiogenese).

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch nützlich zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen der Atemwege und der Lunge, die mit einer vermehrten oder veränderten Schleimproduktion einhergehen, die durch Stimulation von Tyrosinkinasen hervorgerufen wird, wie z.B. bei entzündlichen Erkrankungen der Atemwege wie chronische Bronchitis, chronisch obstruktive Bronchitis, Asthma, Bronchiektasien, allergische oder nicht-allergische Rhinitis oder Sinusitis, zystische Fibrose, α 1-Antitrypsin-Mangel, oder bei Husten, Lungenemphysem, Lungenfibrose und hyperreaktiven Atemwegen.

15

Die Verbindungen sind auch geeignet für die Behandlung von Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und der Gallengänge und -blase, die mit einer gestörten Aktivität der Tyrosinkinasen einhergehen, wie sie z.B. bei chronisch entzündlichen Veränderungen zu finden sind, wie Cholezystitis, M. Crohn, Colitis ulcerosa, und Geschwüren im Magen-Darm-Trakt oder wie sie bei Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, die mit einer vermehrten Sekretion einhergehen, vorkommen, wie M. Ménétrier, sezernierende Adenome und Proteinverlustsyndrome,

20

25

desweiteren zur Behandlung von Nasenpolypen sowie von Polypen des Gastrointestinaltraktes unterschiedlicher Genese wie z.B. villöse oder adenomatöse Polypen des Dickdarms, aber auch von Polypen bei familiärer Polyposis coli, bei Darmpolypen im Rahmen des Gardner-Syndroms, bei Polypen im gesamten Magen-Darm-Trakt bei Peutz-Jeghers-Syndrom, bei entzündlichen Pseudopolypen, bei juvenilen Polypen, bei Colitis cystica profunda und bei Pneumatosis cystoides intestinales.

30
35

Außerdem können die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträglichen Salze zur Behandlung von Nierenerkrankungen, insbesondere bei zystischen Veränderungen wie bei Zystennieren, zur Behandlung von Nierenzysten, die
5 idiopathischer Genese sein können oder im Rahmen von Syndromen auftreten wie z.B. bei der tuberösen Sklerose, bei dem von-Hippel-Lindau-Syndrom, bei der Nephronophthisis und Markschwammnieren sowie anderer Krankheiten verwendet werden, die durch aberrante Funktion von Tyrosinkinasen verursacht
10 werden, wie z.B. epidermaler Hyperproliferation (Psoriasis), inflammatorischer Prozesse, Erkrankungen des Immunsystems, Hyperproliferation hämatopoetischer Zellen etc..

Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften können die
15 erfindungsgemäßen Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen pharmakologisch wirksamen Verbindungen angewendet werden, beispielsweise in der Tumorthherapie in Monotherapie oder in Kombination mit anderen Anti-Tumor Therapeutika, beispielsweise in Kombination mit Topoisomerase-Inhibitoren
20 (z.B. Etoposide), Mitoseinhibitoren (z.B. Vinblastin), mit Nukleinsäuren interagierenden Verbindungen (z.B. cis-Platin, Cyclophosphamid, Adriamycin), Hormon-Antagonisten (z.B. Tamoxifen), Inhibitoren metabolischer Prozesse (z.B. 5-FU etc), Zytokinen (z.B. Interferonen), Antikörpern etc. Für die
25 Behandlung von Atemwegserkrankungen können diese Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen Atemwegstherapeutika, wie z.B. sekretolytisch, broncholytisch und/oder entzündungshemmend wirksamen Substanzen angewendet werden. Für die Behandlung von Erkrankungen im Bereich des Magen-Darm-
30 Traktes können diese Verbindungen ebenfalls alleine oder in Kombination mit Motilitäts- oder Sekretions-beeinflussenden oder entzündungshemmenden Substanzen gegeben werden. Diese Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

Die Anwendung dieser Verbindungen entweder alleine oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen kann intravenös, subkutan, intramuskulär, intrarektal, intraperitoneal, intranasal, durch Inhalation oder transdermal oder oral erfolgen, wobei zur
5 Inhalation insbesondere Aerosolformulierungen geeignet sind.

Bei der pharmazeutischen Anwendung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Regel bei warmblütigen Wirbeltieren, insbesondere beim Menschen, in Dosierungen von
10 0,01-100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 0,1-15 mg/kg verwendet. Zur Verabreichung werden diese mit einem oder mehreren üblichen inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat,
15 Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen in übliche galenische
20 Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen eingearbeitet.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern ohne diese zu beschränken:

25

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Beispiel I

30 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentylmethoxy-
7-(2-brom-ethoxy)-chinazolin

Zu 3.50 g 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentylmethoxy-7-hydroxy-chinazolin und 6.89 ml 1,2-Dibromethan in 40 ml N,N-Dimethylformamid werden 4.84 g Kaliumcarbonat gegeben. Das Reaktionsgemisch wird unter Stickstoff-Atmosphäre
35 1.5 Stunden bei 80°C gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtempe-

ratur wird das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der ölige, braune Rückstand wird im Eisbad abgekühlt und mit wenig Methanol verrieben, wobei ein gelblicher Feststoff auskristallisiert. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit kaltem Methanol nachgewaschen und im Vakuumexsikator getrocknet.

Ausbeute: 2.60 g (58 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.82 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 494, 496, 498 [M+H]⁺

Analog Beispiel I werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopropylmethoxy-7-(2-brom-ethoxy)-chinazolin (Die Reaktion wird in Acetonitril als Lösungsmittel durchgeführt)

R_f -Wert: 0.72 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 464, 466, 468 [M-H]⁻

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-7-(2-brom-ethoxy)-chinazolin

R_f -Wert: 0.65 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 478, 480, 482 [M-H]⁻

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclobutyloxy-6-(3-brom-propyloxy)-chinazolin (Die Reaktion wird in Acetonitril als Lösungsmittel durchgeführt)

R_f -Wert: 0.62 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 9:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 478, 480, 482 [M-H]⁻

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-6-(3-brom-propyloxy)-chinazolin (Die Reaktion wird in Acetonitril als Lösungsmittel durchgeführt)

R_f -Wert: 0.74 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 9:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 478, 480, 482 [M-H]⁻

(5) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-(2-brom-ethoxy)-7-methoxy-chinazolin

Schmelzpunkt: 244°C

5 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 452, 454, 456 [M+H]⁺

(6) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(3-brom-propyloxy)-7-methoxy-chinazolin (Die Reaktion wird mit Kalium-tert.butylat als Base durchgeführt)

10 R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Essigester/Methanol 9:1)

(7) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(2-brom-ethoxy)-7-methoxy-chinazolin (Die Reaktion wird mit Kalium-tert.butylat als Base durchgeführt)

15 Schmelzpunkt: 255°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 402, 404 [M+H]⁺

(8) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(3-hydroxy-propyloxy)-7-cyclobutyloxy-chinazolin

20 R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 90:10)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 418, 420 [M+H]⁺

(9) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(3-hydroxy-propyloxy)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

25 R_f-Wert: 0.21 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 418, 420 [M+H]⁺

(10) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(2-brom-ethoxy)-7-cyclopentyloxy-chinazolin

30 R_f-Wert: 0.67 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 90:10)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 480, 482, 484 [M+H]⁺

(11) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(2-brom-ethoxy)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.68 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 90:10)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 466, 468, 470 [M+H]⁺

5

(12) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopropylmethoxy-7-(3-hydroxy-propyloxy)-chinazolin

R_f-Wert: 0.53 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 90:10)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 418, 420 [M+H]⁺

10

(13) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(4-hydroxy-butyloxy)-7-cyclopentyloxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel, Essigester)

15 (14) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(2-brom-ethoxy)-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

R_f-Wert: 0.37 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 480, 482, 484 [M-H]⁻

20 (15) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(2-brom-ethoxy)-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 494, 496, 498 [M-H]⁻

(16) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-brom-ethoxy)-6-25 [(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 494, 496, 498 [M-H]⁻

Beispiel II

30 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentylmethoxy-7-hydroxy-chinazolin

4.99 g 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentylmethoxy-7-methylcarbonyloxy-chinazolin werden in 80 ml Methanol suspendiert und mit 1.80 ml konzentrierter, wäßriger Ammoniaklösung versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei
5 Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 500 ml Methylenchlorid verdünnt, mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhält 4.30 g eines bräunlichen Feststoffes. Das Rohprodukt wird mit tert. Butylmethylether verrührt, abgesaugt, mit wenig tert. Butylmethylether nachgewaschen und bei Raumtemperatur im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 3.59 g (80% der Theorie),
R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)
15 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 388, 340 [M+H]⁺

Analog Beispiel II werden folgende Verbindungen erhalten:

20 (1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopropylmethoxy-7-hydroxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.56 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 9:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 358, 360 [M-H]⁻

25 (2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-7-hydroxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.53 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 374, 376 [M+H]⁺

30

(3) 6-Benzoyloxy-4-[(3-chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-hydroxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.54 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)

35 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 396, 398 [M+H]⁺

(4) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin
(Die Reaktion wird mit Natronlauge in Ethanol als Lösungsmittel durchgeführt)

5 R_f -Wert: 0.23 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 346, 348 [M+H]⁺

(5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-hydroxy-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

10 R_f -Wert: 0.57 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 376, 378 [M+H]⁺

(6) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-hydroxy-6-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

15 R_f -Wert: 0.42 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel III

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentylmethoxy-7-methylcarbonyloxy-chinazolin

20 4.03 g 4-Chlor-6-cyclopentylmethoxy-7-methylcarbonyloxy-chinazolin werden in 70 ml Isopropanol suspendiert und mit 1.95 g 3-Chlor-4-fluor-anilin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden unter Stickstoff-Atmosphäre refluxiert. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird der entstandene helle Niederschlag abgesaugt, mit wenig Isopropanol nachgewaschen und an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 4.99 g (92 % der Theorie),

25 R_f -Wert: 0.80 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 430, 432 [M+H]⁺

Analog Beispiel II werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopropylmethoxy-7-methylcarbonyloxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.86 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 402, 404 [M+H]⁺

5

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-7-methylcarbonyloxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.73 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)

10 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 416, 418 [M+H]⁺

(3) 6-Benzyloxy-4-[(3-chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-methylcarbonyloxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.76 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)

15

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 438, 440 [M+H]⁺

(4) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-methylcarbonyloxy-7-methoxy-chinazolin

20 R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 388, 390 [M+H]⁺

(5) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-hydroxy-7-methoxy-chinazolin (Die Acetoxy-Schutzgruppe wird unter den Reaktionsbedingungen bereits abgespalten)

25

R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 296 [M+H]⁺

(6) 6-Benzyloxy-4-[(3-chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin

30

(Es wird Pyridin als Hilfsbase zugesetzt)

R_f-Wert: 0.51 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 464, 466 [M+H]⁺

(7) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-methylcarbonyloxy-6-
((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

R_f-Wert: 0.67 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 416, 418 [M-H]⁻

5

(8) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-methylcarbonyloxy-6-
[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin-hydrochlorid

Schmelzpunkt: 274-276°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 432, 434 [M+H]⁺

10

Beispiel IV

4-Chlor-6-cyclopentylmethoxy-7-methylcarbonyloxy-chinazolin

3.80 g 4-Hydroxy-6-cyclopentylmethoxy-7-methylcarbonyloxy-
15 chinazolin werden in 90 ml Thionylchlorid suspendiert und
unter Stickstoff-Atmosphäre zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe
von vier Tropfen N,N-Dimethylformamid wird das Reaktionsge-
misch noch zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung
auf Raumtemperatur wird das überschüssige Thionylchlorid im
20 Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Der braune Rückstand wird
mit 30 ml Toluol verrührt. Das Lösungsmittel wird abdestil-
liert und es bleiben 4.30 g eines graubraunen Feststoffes
zurück, welcher ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird.
R_f-Wert: 0.89 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrier-
25 te, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)

Analog Beispiel IV werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-Chlor-6-cyclopropylmethoxy-7-methylcarbonyloxy-china-
30 zolin

R_f-Wert: 0.84 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(2) 4-Chlor-6-cyclopentylloxy-7-methylcarbonyloxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.69 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)

(3) 6-Benzyloxy-4-chlor-7-methylcarbonyloxy-chinazolin

5 R_f-Wert: 0.77 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)

(4) 6-Benzyloxy-4-chlor-7-cyclopentyloxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.91 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

10

(5) 4-Chlor-7-methylcarbonyloxy-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

R_f-Wert: 0.83 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

15 (6) 4-Chlor-7-methylcarbonyloxy-6-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Beispiel V

20

4-Hydroxy-6-cyclopentylmethoxy-7-methylcarbonyloxy-chinazolin

4.30 g 4,7-Dihydroxy-6-cyclopentylmethoxy-chinazolin in 100 ml Pyridin werden unter Stickstoff-Atmosphäre auf 80 °C erhitzt. Zur dunkelbraunen Suspension werden 1.80 ml Essigsäureanhydrid
25 gegeben. Das Reaktionsgemisch wird drei Stunden bei 80°C gerührt, wobei eine vollständige Lösung entsteht. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf ca. 800 ml Eiswasser gegossen. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und gründlich mit Wasser nachgewaschen. Der hellgraue
30 Feststoff wird im Vakuumexsikkator getrocknet.

Ausbeute: 3.82 g (77% der Theorie),

R_f-Wert: 0.49 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 301 [M-H]⁻

Analog Beispiel V werden folgende Verbindungen erhalten:

- (1) 4-Hydroxy-6-cyclopropylmethoxy-7-methylcarbonyloxy-chinazolin
5 R_f -Wert: 0.53 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 273 [M-H]⁻
- (2) 4-Hydroxy-6-cyclopentyloxy-7-methylcarbonyloxy-chinazolin
Schmelzpunkt: 209-212 °C
10 Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 287 [M-H]⁻
- (3) 6-Benzoyloxy-4-hydroxy-7-methylcarbonyloxy-chinazolin
 R_f -Wert: 0.48 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrier-
te, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)
15 Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 309 [M-H]⁻
- (4) 4-Hydroxy-7-methylcarbonyloxy-6-((S)-tetrahydrofuran-3-
yloxy)-chinazolin
 R_f -Wert: 0.62 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck),
20 Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 291 [M+H]⁺
- (5) 4-Hydroxy-7-methylcarbonyloxy-6-[(S)-(tetrahydrofuran-2-
yl)methoxy]-chinazolin
25 R_f -Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 305 [M+H]⁺

Beispiel VI

- 30 4,7-Dihydroxy-6-cyclopentylmethoxy-chinazolin
5.76 g 2-Amino-5-cyclopentylmethoxy-4-hydroxy-benzoesäure und
6.52 g Formamidinacetat in 140 ml Ethanol werden ca. drei
Stunden unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das
Reaktionsgemisch auf etwa 100 ml eingengt und mit 300 ml

Eiswasser versetzt, wobei ein grauer Niederschlag ausfällt.
Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und
im Vakuumexsikkator getrocknet.

Ausbeute: 4.57 g (77 % der Theorie),

5 R_f -Wert: 0.25 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 259 [M-H]⁻

Analog Beispiel VI werden folgende Verbindungen erhalten:

10 (1) 4,7-Dihydroxy-6-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R_f -Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrier-
te, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 231 [M-H]⁻

15 (2) 4,7-Dihydroxy-6-cyclopentyloxy-chinazolin

R_f -Wert: 0.42 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrier-
te, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)

Massenspektrum (EI): m/z = 246 [M]⁺

20 (3) 6-Benzoyloxy-4,7-dihydroxy-chinazolin

R_f -Wert: 0.44 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrier-
te, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 267 [M-H]⁻

25 (4) 6-Benzoyloxy-7-cyclopentyloxy-4-hydroxy-chinazolin

Schmelzpunkt: 221-223°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 337 [M+H]⁺

(5) 4,7-Dihydroxy-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

30 R_f -Wert: 0.69 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck),

Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 247 [M-H]⁻

(6) 4,7-Dihydroxy-6-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

R_f-Wert: 0.56 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 261 [M-H]⁻

5

Beispiel VII

2-Amino-5-cyclopentylmethoxy-4-hydroxy-benzoesäure

6.50 g 5-Cyclopentylmethoxy-4-hydroxy-2-nitro-benzoesäure werden in 130 mL Methanol gelöst, mit 2.00 g Raney-Nickel versetzt und unter einem Wasserstoffdruck von 50 psi etwa drei Stunden bei Raumtemperatur hydriert, bis die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen ist. Der Katalysator wird abfiltriert und mit heißem Methanol nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeengt. Es bleibt ein bräunlicher Feststoff zurück, welcher ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird.

15

Ausbeute: 5.79 g (100 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.67 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 250 [M-H]⁻

20

Analog Beispiel VII werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 2-Amino-5-cyclopropylmethoxy-4-hydroxy-benzoesäure

R_f-Wert: 0.51 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)

25

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 222 [M-H]⁻

(2) 2-Amino-5-cyclopentylmethoxy-4-hydroxy-benzoesäure

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)

30

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 238 [M+H]⁺

(3) 2-Amino-5-benzyloxy-4-hydroxy-benzoesäure

R_f-Wert: 0.52 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)

35

Massenspektrum (ESI^-): $m/z = 258$ $[\text{M-H}]^-$

(4) 2-Amino-5-benzyloxy-4-cyclopentyloxy-benzoesäure-cyclopentylester

5 (Die Reaktion wird in einem 1:1-Gemisch aus Methanol und Tetrahydrofuran durchgeführt)

R_f -Wert: 0.84 (Kieselgel, Essigester/Cyclohexan = 1:1)

Massenspektrum (ESI^+): $m/z = 396$ $[\text{M+H}]^+$

10 (5) 2-Amino-4-hydroxy-5-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzoesäure

R_f -Wert: 0.70 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

Massenspektrum (ESI^-): $m/z = 238$ $[\text{M-H}]^-$

15

(6) 2-Amino-4-hydroxy-5-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-benzoesäure

R_f -Wert: 0.59 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

20 Massenspektrum (ESI^-): $m/z = 252$ $[\text{M-H}]^-$

Beispiel VIII

5-Cyclopentylmethoxy-4-hydroxy-2-nitro-benzoesäure

25 15.37 g 4,5-Methylendioxy-2-nitro-benzoesäure und 51.84 ml Cyclopentylmethanol werden in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst und unter Stickstoff-Atmosphäre im Eisbad abgekühlt. Nun werden portionsweise 3.90 g Natrium zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten unter Eisbad-Kühlung gerührt, dann kurz-

30 zeitig auf 35-40°C erwärmt und anschließend noch weitere drei Stunden unter Eisbad-Kühlung gerührt. Anschließend wird das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die dunkelbraunrote Reaktionslösung wird

auf ca. 800 ml Aceton gegossen, wobei ein dunkelbrauner Niederschlag ausfällt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Aceton nachgewaschen, in 300-400 ml Wasser gelöst und mit 60 ml 2N Salzsäure auf etwa pH 2 eingestellt. Die wäßrige Lösung wird mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der dunkelbraune, ölige Kolbenrückstand wird in 800 ml Methylenchlorid gelöst und über ein Kieselgelpackung mit Methylenchlorid/Methanol (9:1) gereinigt. Man erhält ein braunes Öl, welches durch verrühren mit Wasser unter Eisbad-Kühlung zur Kristallisation gebracht wird. Der entstandene bräunliche Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig Wasser nachgewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet.

15 Ausbeute: 9.55 g (47 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.67 (Kieselgel, Toluol/Dioxan/Ethanol/Eisessig = 90:10:10:6)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 280 [M-H]⁻

20 Analog Beispiel VIII werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 5-Cyclopropylmethoxy-4-hydroxy-2-nitro-benzoesäure

R_f -Wert: 0.61 (Kieselgel, Toluol/Dioxan/Ethanol/Eisessig = 90:10:10:6)

25 Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 252 [M-H]⁻

(2) 5-Cyclopentyloxy-4-hydroxy-2-nitro-benzoesäure

R_f -Wert: 0.62 (Kieselgel, Toluol/Dioxan/Ethanol/Eisessig = 90:10:10:6)

30 Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 266 [M-H]⁻

(3) 5-Benzylloxy-4-hydroxy-2-nitro-benzoesäure

Schmelzpunkt: 176-178°C

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 288 [M-H]⁻

(4) 4-Hydroxy-2-nitro-5-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-benzoesäure

R_f-Wert: 0.58 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

5 Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 268 [M-H]⁻

(5) 4-Hydroxy-2-nitro-5-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-benzoesäure

R_f-Wert: 0.53 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

10 Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 282 [M-H]⁻

Beispiel IX

15 (2-Hydroxy-2-methyl-propylamino)-essigsäure-ethylester

Zu 50.00 g Glycinethylester-hydrochlorid in 100 ml gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung werden unter Kühlung 100.00 g Natriumcarbonat gegeben. Die entstandene Masse wird mehrmals mit insgesamt ca. 600 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeengt. Es bleiben 28.60 g Glycinethylester zurück. Dieser wird mit 26.00 ml Isobutylenoxid und 40 ml absolutem Ethanol versetzt und in einer Roth-Bombe sechs Stunden auf 90°C erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch eingeengt, wobei ein dünnflüssiges Öl zurückbleibt.

20 Ausbeute: 45.80 g (73 % der Theorie),
25 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 176 [M+H]⁺

30 Beispiel X

4-Methylamino-dihydro-furan-2-on

2.00 g 4-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-dihydro-furan-2-on in 25 ml Methanol werden in Gegenwart von 250 mg Palladium (10%ig

auf Aktivkohle) bei einem Wasserstoffdruck von 50 psi ca. zwei Stunden bei Raumtemperatur hydriert, bis die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen ist. Zur Aufarbeitung wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Es bleibt ein farbloses Öl zurück, welches ohne weitere Reinigung sofort weiter umgesetzt wird.

Ausbeute: 1.20 g

R_f -Wert: 0.13 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 116$ [M+H]⁺

10

Beispiel XI

4-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-dihydro-furan-2-on

Zu 15.00 g 5H-Furan-2-on in 150 ml Methylenchlorid werden

23.20 ml N-Methylbenzylamin gegeben. Das Reaktionsgemisch wird ca. 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch eingeeengt und portionsweise über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Petrolether (3:1) als Laufmittel chromatographiert. Das gewünschte Produkt wird als gelbliches Öl erhalten.

Ausbeute: 19.77g (54 % der Theorie),

R_f -Wert: 0.67 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 228$ [M+Na]⁺

25 Beispiel XII

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclobutyloxy-6-hydroxy-chinazolin

Zu 5.60 g 6-Benzoyloxy-4-[(3-chlor-4-fluor-phenyl)amino]-

7-cyclobutyloxy-chinazolin werden unter Rühren 10 ml Tri-fluoressigsäure getropft. Das Reaktionsgemisch erwärmt sich dabei auf ca. 40°C. Nach 20 Stunden Rühren bei Raumtemperatur werden nochmals 3 ml Trifluoressigsäure zugesetzt. Nachdem die Umsetzung auch nach weiteren drei Stunden Rühren bei Raumtemperatur kaum vorangeschritten ist, wird das Reaktionsgemisch

auf 50°C erwärmt. Nach vier Stunden ist die Umsetzung vollständig und die überschüssige Trifluoressigsäure wird am Rotationsverdampfer weitgehend abdestilliert. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und mit konzentrierter, wäßriger Ammoniak-

5 lösung alkalisch gestellt. Der entstandene hellbraune Niederschlag wird abgesaugt, mit reichlich Wasser nachgewaschen und im Exsikkator getrocknet. Das erhaltene Produkt enthält noch Trifluoressigsäure.

Ausbeute: 5.82 g

- 10 R_f -Wert: 0.61 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 360, 362 [M+H]⁺

Analog Beispiel XII werden folgende Verbindungen erhalten:

- 15 (1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-6-hydroxy-chinazolin

R_f -Wert: 0.65 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 360, 362 [M+H]⁺

- 20 (2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclopentyloxy-6-hydroxy-chinazolin

R_f -Wert: 0.65 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 374, 376 [M+H]⁺

- 25 (3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-hydroxy-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

R_f -Wert: 0.32 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

- (4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-hydroxy-7-[(R)-
- 30 (tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 388, 390 [M-H]⁻

Beispiel XIII

6-Benzylloxy-4-[(3-chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclobutylloxy-chinazolin

Zu 7.00 g 6-Benzylloxy-4-[(3-chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-hydroxy-chinazolin in 60 ml N,N-Dimethylformamid werden 7.50 g
5 Kaliumcarbonat und 4.50 g Methansulfonsäure-cyclobutylester gegeben. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden bei 80°C gerührt. Dann werden nochmals 2.00 g Methansulfonsäure-cyclobutylester und 3.00 g Kaliumcarbonat zugesetzt und das Gemisch wird übers Wochenende bei 60°C gerührt. Da die Umsetzung immer
10 noch nicht vollständig ist, werden erneut 3.50 g Methansulfonsäure-cyclobutylester und 5.00 g Kaliumcarbonat zugegeben. Nach weiteren 20 Stunden bei 80°C ist die Umsetzung nahezu vollständig. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 300 ml Essigester versetzt und mit Wasser und gesättigter
15 Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird mit Methanol verrührt, wobei ein bräunlicher Niederschlag entsteht. Dieser wird abgesaugt, mit Methanol nachgewaschen und im Exsikkator getrocknet.
20 Ausbeute: 5.10 g (64 % der Theorie),
R_f-Wert: 0.69 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 448, 450 [M-H]⁻

Analog Beispiel XIII werden folgende Verbindungen erhalten:

25

(1) 6-Benzylloxy-4-[(3-chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin (Es wird Brommethylcyclopropan eingesetzt)

R_f-Wert: 0.72 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

30 Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 448, 450 [M-H]⁻

(2) 6-Benzylloxy-4-[(3-chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclopentylloxy-chinazolin

(Es wird Bromcyclopentan eingesetzt)

35 R_f-Wert: 0.78 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 464, 466 [M+H]⁺

Beispiel XIV

5 (S)-(2-Hydroxy-propylamino)-essigsäure-tert.butylester

- 15.00 g (S)-(+)-1-Amino-2-propanol werden in 100 ml N,N-Dimethylformamid gelöst und mit 6.97 ml Diisopropylethylamin versetzt. Dann werden unter Eisbad-Kühlung 5.91 ml Brom-essigsäure-tert.butylester innerhalb von 30 Minuten zuge-
- 10 tropft. Das Kühlbad wird entfernt und Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt. Der Kolbenrückstand wird in 50 ml Wasser gelöst und mit 15 g Natriumchlorid gesättigt. Die wäßrige Lösung wird mehrmals mit Essigester ex-
- 15 trahiert. Die vereinten Extrakte werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt, wobei ein gelbliches Öl zurückbleibt. Ausbeute: 7.36 g (97 % der Theorie),
- R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)
- 20 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 190 [M+H]⁺

Analog Beispiel XIV werden folgende Verbindungen erhalten:

- (1) (R)-(2-Hydroxy-propylamino)-essigsäure-tert.butylester
- 25 R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 190 [M+H]⁺
- (2) (1,1-Dimethyl-2-hydroxy-ethylamino)-essigsäure-tert.-butylester
- 30 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 204 [M+H]⁺
R_f-Wert: 0.47 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)

Beispiel XV

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(3-methansulfonyloxy-propyloxy)-7-cyclobutyloxy-chinazolin

- 5 Die Verbindung wird durch Umsetzung von 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(3-hydroxy-propyloxy)-7-cyclobutyloxy-chinazolin mit Methansulfonsäurechlorid in Methylenchlorid in Gegenwart von Diisopropylethylamin bei Raumtemperatur erhalten.

10 R_f -Wert: 0.37 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)
Massenspektrum (ESI^-): m/z = 494, 496 $[M-H]^-$

Analog Beispiel XV werden folgende Verbindungen erhalten:

- 15 (1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(3-methansulfonyloxy-propyloxy)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R_f -Wert: 0.65 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 90:10)

Massenspektrum (ESI^-): m/z = 494, 496 $[M-H]^-$

- 20 (2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopropylmethoxy-7-(3-methansulfonyloxy-propyloxy)-chinazolin

R_f -Wert: 0.73 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 90:10)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 496, 498 $[M+H]^+$

- 25 (3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(4-methansulfonyloxy-butyloxy)-7-cyclopentyloxy-chinazolin

R_f -Wert: 0.76 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 90:10)

Massenspektrum (ESI^+): m/z = 524, 526 $[M+H]^+$

- 30 Beispiel XVI

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-hydroxy-7-cyclopropyl-
methoxy-chinazolin

Die Verbindung wird durch Hydrierung von 6-Benzylloxy-4-[(3-chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin in
5 Gegenwart 10% Pd/C in einem Gemisch aus Methylenchlorid, Ethanol und konz. Salzsäure (500:210:3.5) in einer Parr-Apparatur erhalten.

Ausbeute: 73 % der Theorie

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 360, 362 [M+H]⁺

10

Beispiel XVII

5-Benzylloxy-4-cyclopentyloxy-2-nitro-benzoesäure-
cyclopentylester

15 Die Verbindung wird durch Umsetzung von 5-Benzylloxy-4-hydroxy-2-nitro-benzoesäure mit 2.2 Äquivalenten Bromcyclopentan in Gegenwart von Kaliumcarbonat als Hilfsbase in Dimethylsulfoxid bei Raumtemperatur erhalten.

Ausbeute: 87 % der Theorie

20 R_f-Wert: 0.92 (Kieselgel, Essigester/Cyclohexan = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 426 [M+H]⁺

Beispiel XVIII

25 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-benzylloxy-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy) chinazolin

Zu einer Lösung aus 8.00 g 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-benzylloxy-7-hydroxy-chinazolin (siehe WO 0055141 A1) und 2.42 ml (S)-(+)-3-Hydroxy-tetrahydrofuran und 7.95 g

30 Triphenylphosphin in 160 ml Tetrahydrofuran werden 5.03 ml Azodicarbonsäurediethylester getropft. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend am

Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Kolbenrückstand wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Essigester (Gradient von 2:1 auf 1:2) als Laufmittel gereinigt.

5 Ausbeute: 7.34 g (78 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 165-168°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 466, 468 [M+H]⁺

Analog Beispiel XVIII werden folgende Verbindungen erhalten:

10

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-benzyloxy-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 480, 482 [M+H]⁺

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 15:1)

15

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-brom-ethoxy)-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

20

Herstellung der Endverbindungen:

Beispiel 1

25 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentylmethoxy-
~~7-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxyl]-chinazolin~~
250 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentylmethoxy-
7-(2-brom-ethoxy)-chinazolin und 341 mg (2-Hydroxy-2-methyl-
propylamino)-essigsäure-ethylester werden in 20 ml Acetonitril
30 gelöst und mit 50 mg Natriumiodid, 275 mg Kaliumcarbonat und
0.70 ml Diisopropylethylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch
wird ca. 90 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf
Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch filtriert und das

Filtrat im Vakuum eingeengt. Der Kolbenrückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Petrolether/Essigester (50:50, später 0:100) als Laufmittel chromatographiert. Man erhält das cyclisierte Produkt als beigefarbenen Feststoff.

- 5 Ausbeute: 62 mg (23 % der Theorie),
R_f-Wert: 0.29 (Kieselgel, Essigester)
Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 541, 543 [M-H]⁻

Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

10

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopropylmethoxy-7-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-chinazolin
R_f-Wert: 0.58 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 513, 515 [M-H]⁻

15

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclobutyl-6-[3-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-chinazolin
Schmelzpunkt: 212-214°C
Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 527, 529 [M-H]⁻

20

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-6-[3-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-chinazolin
Schmelzpunkt: 200-202°C
Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 527, 529 [M-H]⁻

25

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin
Schmelzpunkt: 222-224°C
Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 487, 489 [M-H]⁻

30

Beispiel 2

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopropylmethoxy-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-
35 chinazolin

300 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopropylmethoxy-
7-(2-brom-ethoxy)-chinazolin und 400 mg 4-Methylamino-dihydro-
furan-2-on in 20 ml Acetonitril werden mit 240 mg Kaliumcar-
bonat und 70 mg Natriumiodid versetzt und 24 Stunden unter
5 Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das
Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat im Vakuum einge-
engt. Der Kolbenrückstand wird über eine Kieselgelsäule mit
Methylenchlorid/Methanol/konzentrierter, wäßriger Ammoniak-
lösung (97:3:0.05) als Laufmittel chromatographiert. Die
10 Titelverbindung wird als hellbeigefarbener Feststoff erhalten.
Ausbeute: 70 mg (22 % der Theorie),
 R_f -Wert: 0.47 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrier-
te, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 501, 503 [M+H]⁺

15

Analog Beispiel 2 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-
7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-
20 chinazolin
 R_f -Wert: 0.42 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrier-
te, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 515, 517 [M+H]⁺

25 (2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{3-[N-(2-oxo-
tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-propyloxy}-7-
cyclobutyloxy-chinazolin
Schmelzpunkt: 147.5-151°C
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 515, 517 [M+H]⁺

30

Beispiel 3

4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-
4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin

- Zu 380 mg 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-(2-{N-[(*tert.*butyloxycarbonyl)methyl]-N-((*S*)-2-hydroxy-propyl)-amino}-ethoxy)-7-methoxy-chinazolin in 8 ml Acetonitril werden 90 µl Methansulfonsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wird ca. drei Stunden unter Rückfluß erhitzt, dann wird nochmals ein Äquivalent Methansulfonsäure zugegeben und weiter unter Rückfluß erhitzt, bis die Umsetzung vollständig ist. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Essigester verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Kolbenrückstand wird mit Diethylether verrührt und abgesaugt. Man erhält die Titelverbindung als weißen Feststoff.
- Ausbeute: 280 mg (85 % der Theorie),
- Schmelzpunkt: 190°C
- Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 485, 487 [M-H]⁻

Analog Beispiel 3 werden folgende Verbindungen erhalten:

- (1) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin
- Schmelzpunkt: 193°C
- Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 487, 489 [M+H]⁺
- (2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin (Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)
- Schmelzpunkt: 208°C
- Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 459, 461 [M-H]⁻
- (3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin (Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

R_f-Wert: 0.33 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 473, 475 [M-H]⁻

5 (4) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[3-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin (Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

R_f-Wert: 0.41 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 449 [M-H]⁻

10 (5) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin (Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

R_f-Wert: 0.49 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konzentrierte, wäßrige Ammoniaklösung = 9:1:0.1)

15 Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 435 [M-H]⁻

(6) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclobutyloxy-chinazolin (Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

Schmelzpunkt: 185.5-189.5°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 515, 517 [M+H]⁺

25 (7) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclobutyloxy-chinazolin (Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

Schmelzpunkt: 214-216°C

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 527, 529 [M-H]⁻

30

(8) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

Schmelzpunkt: 160.5-163°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 515, 517 [M+H]⁺

5

(9) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

10 Schmelzpunkt: 160-162°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 515, 517 [M+H]⁺

(10) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin

15 (Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

R_f-Wert: 0.31 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 515, 517 [M+H]⁺

20 (11) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin

(Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

Schmelzpunkt: 176-178°C

25 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 515, 517 [M+H]⁺

(12) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

(Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

30

R_f-Wert: 0.37 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 501, 503 [M+H]⁺

(13) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

5 (Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

R_f-Wert: 0.37 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 501, 503 [M+H]⁺

10 (14) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopropylmethoxy-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-chinazolin

(Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

15 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 501, 503 [M+H]⁺

(15) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopropylmethoxy-7-[2-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-chinazolin

20 (Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 501, 503 [M+H]⁺

(16) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopropylmethoxy-7-[3-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-chinazolin

25 (Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

R_f-Wert: 0.67 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 513, 515 [M-H]⁻

30 (17) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopropylmethoxy-7-[3-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-chinazolin

(Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

R_f-Wert: 0.67 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 513, 515 [M-H]⁻

5

(18) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin

(Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

10 R_f-Wert: 0.56 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 529, 531 [M+H]⁺

(19) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-chinazolin

15 (Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 515, 517 [M+H]⁺

20 (20) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-7-[2-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-chinazolin

(Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 515, 517 [M+H]⁺

25

(21) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin

(Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

30 R_f-Wert: 0.51 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 543, 545 [M+H]⁺

(22) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin

(Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril
5 durchgeführt)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 543, 545 [M+H]⁺

(23) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin

(Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril
10 durchgeführt)

Schmelzpunkt: 183-186°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 475, 477 [M+H]⁺

(24) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin

(Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril
durchgeführt)

R_f-Wert: 0.43 (Kieselgel, Essigester)

20 Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 487, 489 [M-H]⁻

(25) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin

(Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril
25 durchgeführt)

Schmelzpunkt: 212-213°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 461, 463 [M+H]⁺

(26) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{2-[N-(carboxymethyl)-N-((S)-2-hydroxy-propyl)-amino]-ethoxy}-7-methoxy-chinazolin
30

(Nebenprodukt bei der Herstellung von 3(25))

Schmelzpunkt: 187-190°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 479, 481 [M+H]⁺

- 5 (27) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin

(Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

Schmelzpunkt: 229-232°C

- 10 Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 473, 475 [M-H]⁻

(28) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

- 15 (Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

Schmelzpunkt: 195-196°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 531, 533 [M+H]⁺

- 20 (29) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

(Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

- 25 Schmelzpunkt: 184°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 545, 547 [M+H]⁺

- (30) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

- 30

Schmelzpunkt: 202-205°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 531, 533 [M+H]⁺

(31) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(S)-(tetrahydrofuran-2-

5 yl)methoxy]-chinazolin

Schmelzpunkt: 182°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 545, 547 [M+H]⁺

Beispiel 4

10

4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-(2-{N-[(tert.butyloxycarbonyl)methyl]-N-((S)-2-hydroxy-propyl)-amino}-ethoxy)-7-methoxy-chinazolin

15

Zu 650 mg 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-(2-brom-ethoxy)-7-methoxy-chinazolin und 1.10 g (S)-(2-Hydroxy-propylamino)-essigsäure-tert.butylester in 15 ml Acetonitril werden 0.25 ml Diisopropylethylamin gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei 50°C gerührt. Da keine Umsetzung erkennbar ist, wird das Reaktionsgemisch eingeeengt, mit 20 ml N,N-Dimethylformamid versetzt und acht Stunden bei 60°C gerührt. Anschließend wird die Temperatur auf 80°C erhöht. Nach weiteren acht Stunden ist die Umsetzung vollständig. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt und über eine Kieselgelsäule mit Essigester als Laufmittel chromatographiert. Man erhält das gewünschte Produkt als

25 weißen Feststoff.

Ausbeute: 410 mg (51 % der Theorie),

R_f-Wert: 0.27 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 559, 561 [M-H]⁻

30

Analog Beispiel 4 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-(2-{N-[(tert.butyloxycarbonyl)methyl]-N-((R)-2-hydroxy-propyl)-amino}-ethoxy)-7-methoxy-chinazolin

Schmelzpunkt: 130°C

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 559, 561 [M-H]⁻

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(2-{N-[(*tert*.butyloxy-carbonyl)methyl]-N-((*R*)-2-hydroxy-propyl)-amino}-ethoxy)-7-methoxy-chinazolin (Die Reaktion wird in N,N-Dimethylformamid durchgeführt)

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 4:1)

10 (3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(3-{N-[(*tert*.butyloxy-carbonyl)methyl]-N-((*R*)-2-hydroxy-propyl)-amino}-propyloxy)-7-methoxy-chinazolin (Die Reaktion wird in N,N-Dimethylformamid durchgeführt)

R_f-Wert: 0.37 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 4:1)

15 Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 547, 549 [M-H]⁻

(4) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(3-{N-[(*tert*.butyloxy-carbonyl)methyl]-N-((*S*)-2-hydroxy-propyl)-amino}-propyloxy)-7-methoxy-chinazolin (Die Reaktion wird in N,N-Dimethylformamid durchgeführt)

R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (EI): m/z = 524 [M]⁺

(5) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(2-{N-[(*tert*.butyloxy-carbonyl)methyl]-N-((*S*)-2-hydroxy-propyl)-amino}-ethoxy)-7-methoxy-chinazolin (Die Reaktion wird in N,N-Dimethylformamid durchgeführt)

R_f-Wert: 0.57 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konzentrierte, wäßrige Ammoniaklösung = 9:1:0.1)

30

(6) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(3-{N-[(*tert*.butyloxy-carbonyl)methyl]-N-((*R*)-2-hydroxy-propyl)-amino}-propyloxy)-7-cyclobutyloxy-chinazolin

R_f-Wert: 0.31 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

(7) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(3-{N-[(tert.-butyloxycarbonyl)methyl]-N-(1,1-dimethyl-2-hydroxy-ethyl)-amino}-propyloxy)-7-cyclobutyloxy-chinazolin

5 R_f-Wert: 0.29 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 603, 605 [M+H]⁺

(8) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(3-{N-[(tert.-butyloxycarbonyl)methyl]-N-((R)-2-hydroxy-propyl)-amino}-propyloxy)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

10 R_f-Wert: 0.37 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

(9) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(3-{N-[(tert.-butyloxycarbonyl)methyl]-N-((S)-2-hydroxy-propyl)-amino}-propyloxy)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

15 R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, Essigester)

(10) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(2-{N-[(tert.-butyloxycarbonyl)methyl]-N-((S)-2-hydroxy-propyl)-amino}-ethoxy)-7-cyclopentyloxy-chinazolin

20 R_f-Wert: 0.54 (Kieselgel, Essigester/Cyclohexan = 9:1)

(11) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(2-{N-[(tert.-butyloxycarbonyl)methyl]-N-((R)-2-hydroxy-propyl)-amino}-ethoxy)-7-cyclopentyloxy-chinazolin

25 R_f-Wert: 0.66 (Kieselgel, Essigester)

(12) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(2-{N-[(tert.-butyloxycarbonyl)methyl]-N-((S)-2-hydroxy-propyl)-amino}-ethoxy)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

30 R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Essigester)

(13) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(2-{N-[(tert.-butyloxycarbonyl)methyl]-N-((R)-2-hydroxy-propyl)-amino}-ethoxy)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

5 R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, Essigester)

(14) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopropylmethoxy-7-(2-{N-[(tert.-butyloxycarbonyl)methyl]-N-((S)-2-hydroxy-propyl)-amino}-ethoxy)-chinazolin

10 R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Essigester)

(15) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopropylmethoxy-7-(2-{N-[(tert.-butyloxycarbonyl)methyl]-N-((R)-2-hydroxy-propyl)-amino}-ethoxy)-chinazolin

15 R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Essigester)

(16) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopropylmethoxy-7-(3-{N-[(tert.-butyloxycarbonyl)methyl]-N-((R)-2-hydroxy-propyl)-amino}-propyloxy)-chinazolin

20 R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Essigester)

(17) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopropylmethoxy-7-(3-{N-[(tert.-butyloxycarbonyl)methyl]-N-((S)-2-hydroxy-propyl)-amino}-propyloxy))-chinazolin

25 R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Essigester)

(18) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(2-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amino}-ethoxy)-7-cyclopentyloxy-chinazolin

30 R_f-Wert: 0.64 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 575, 577 [M+H]⁺

(19) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-7-(2-{N-[(tert.-butyloxycarbonyl)methyl]-N-((S)-2-hydroxy-propyl)-amino}-ethoxy)-chinazolin

5 R_f -Wert: 0.51 (Kieselgel, Essigester)

(20) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-7-(2-{N-[(tert.-butyloxycarbonyl)methyl]-N-((R)-2-hydroxy-propyl)-amino}-ethoxy)-chinazolin

10 R_f -Wert: 0.51 (Kieselgel, Essigester)

(21) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(4-{N-[(tert.-butyloxycarbonyl)methyl]-N-((S)-2-hydroxy-propyl)-amino}-butyloxy)-7-cyclopentyloxy-chinazolin

15 R_f -Wert: 0.61 (Kieselgel, Essigester)

(22) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(4-{N-[(tert.-butyloxycarbonyl)methyl]-N-((R)-2-hydroxy-propyl)-amino}-butyloxy)-7-cyclopentyloxy-chinazolin

20 R_f -Wert: 0.61 (Kieselgel, Essigester)

(23) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(3-{N-[(tert.-butyloxycarbonyl)methyl]-N-((S)-2-hydroxy-propyl)-amino}-propyloxy)-7-methoxy-chinazolin

25 R_f -Wert: 0.46 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 547, 549 [M-H]⁻

(24) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(3-{N-[(tert.-butyloxycarbonyl)methyl]-N-(1,1-dimethyl-2-hydroxy-ethyl)-amino}-propyloxy)-7-methoxy-chinazolin

30

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 563, 565 [M+H]⁺

(25) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(2-{N-[(tert.-butyloxycarbonyl)methyl]-N-((S)-2-hydroxy-propyl)-amino}-ethoxy)-7-methoxy-chinazolin

5 R_f-Wert: 0.66 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 535, 537 [M+H]⁺

(26) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(2-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amino}-ethoxy)-7-methoxy-chinazolin

10

(Liegt als Gemisch mit bereits cyclisierter Substanz vor)

R_f-Wert: 0.44 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 521, 523 [M+H]⁺

(27) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(2-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amino}-ethoxy)-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

15

(Liegt als Gemisch mit bereits cyclisierter Substanz vor)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

20

(28) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(2-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amino}-ethoxy)-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 589, 591 [M-H]⁻

25

(29) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amino}-ethoxy)-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

R_f-Wert: 0.16 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

30

(30) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{N-
[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-amino}-
ethoxy)-6-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin
R_f-Wert: 0.68 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 15:1)

5

Analog den vorstehenden Beispielen und anderen literaturbe-
kannten Verfahren können folgende Verbindungen hergestellt
werden:

10 (1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6-methyl-2-oxo-
morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-methoxy-chinazolin

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(6-methyl-2-oxo-
morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-methoxy-chinazolin

15

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-
2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-((S)-6-methyl-
20 2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin

(5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(5,5-dimethyl-
2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin

25 (6) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(5,5-dimethyl-
2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin

(7) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(3-methyl-2-oxo-
morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin

30

(8) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(3-methyl-2-oxo-
morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin

(9) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[3-((R)-6-methyl-2-oxo-
35 morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin

- (10) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[2-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin
- 5 (11) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-methoxy-chinazolin
- (12) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-methoxy-chinazolin
- 10 (13) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[4-(6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-7-methoxy-chinazolin
- (14) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin
- 15 (15) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-(tetrahydropyran-3-yloxy)-chinazolin
- (16) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-(tetrahydropyran-4-yloxy)-chinazolin
- 20 (17) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-(tetrahydrofuran-2-ylmethoxy)-chinazolin
- 25 (18) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-(tetrahydropyran-4-ylmethoxy)-chinazolin
- 30 (19) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

- (20) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin
- 5 (21) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[4-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-7-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin
- (22) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-(tetrahydrofuran-2-ylmethoxy)-chinazolin
- 10 (23) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-(tetrahydrofuran-2-ylmethoxy)-chinazolin
- 15 (24) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[4-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-7-(tetrahydrofuran-2-ylmethoxy)-chinazolin
- 20 (25) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-7-[2-(6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin
- (26) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-7-[2-(6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-(tetrahydropyran-3-yloxy)-chinazolin
- 25 (27) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-7-[2-(6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-chinazolin
- (28) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-7-[2-(6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-(tetrahydrofuran-2-ylmethoxy)-chinazolin
- 30 (29) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-7-[2-(6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-(tetrahydropyran-4-ylmethoxy)-chinazolin
- 35

(30) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

5

(31) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

10 (32) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

(33) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-(tetrahydrofuran-2-ylmethoxy)-chinazolin

20 (34) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-(tetrahydrofuran-2-ylmethoxy)-chinazolin

(35) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-(tetrahydrofuran-2-ylmethoxy)-chinazolin

25

Beispiel 5

Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

30 1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	75,0 mg
Calciumphosphat	93,0 mg
Maisstärke	35,5 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
35 Hydroxypropylmethylcellulose	15,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>

230,0 mg

Herstellung:

5 Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke,
Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der
Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf
einer Tablettiermaschine werden Preßlinge mit einem
Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer
10 geeigneten Maschine durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite
gerieben und mit der restlichen Menge Magnesiumstearat
vermischt. Dieses Granulat wird auf einer Tablettiermaschine
zu Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.

15 Kerngewicht: 230 mg
Stempel: 9 mm, gewölbt

Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film
überzogen, der im wesentlichen aus
20 Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmdragées
werden mit Bienenwachs geglänzt.
Dragéegewicht: 245 mg.

Beispiel 6

25

Tabletten mit 100 mg WirksubstanzZusammensetzung:

1 Tablette enthält:

30	Wirksubstanz	100,0 mg
	Milchzucker	80,0 mg
	Maisstärke	34,0 mg
	Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
	Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
35		220,0 mg

Herstellungsverfahren:

- Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig
- 5 befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2,0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C wird erneut gesiebt (1,5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugemischt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.
- 10 Tablettengewicht: 220 mg
- Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Beispiel 7

- 15 Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

- 1 Tablette enthält:
- | | | |
|----|----------------------|---------------|
| 20 | Wirksubstanz | 150,0 mg |
| | Milchzucker pulv. | 89,0 mg |
| | Maisstärke | 40,0 mg |
| | Kolloide Kieselsäure | 10,0 mg |
| | Polyvinylpyrrolidon | 10,0 mg |
| 25 | Magnesiumstearat | <u>1,0 mg</u> |
| | | 300,0 mg |

Herstellung:

- 30 Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite geschlagen.
- Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe
- 35 Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

- 71 -

Tablettengewicht: 300 mg

Stempel: 10 mm, flach

Beispiel 8

5

Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

1 Kapsel enthält:

	Wirkstoff		150,0 mg
10	Maisstärke getr.	ca.	180,0 mg
	Milchzucker pulv.	ca.	87,0 mg
	Magnesiumstearat		<u>3,0 mg</u>
		ca.	420,0 mg

15 Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0,75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt.

20 Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

25 Beispiel 9Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

1 Zäpfchen enthält:

30	Wirkstoff	150,0 mg
	Polyäthylenglykol 1500	550,0 mg
	Polyäthylenglykol 6000	460,0 mg
	Polyoxyäthylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
		2 000,0 mg

35

Herstellung:

Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

5

Beispiel 10Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

10 100 ml Suspension enthalten:

Wirkstoff	1,00 g
Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0,10 g
p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,05 g
p-Hydroxybenzoesäurepropylester	0,01 g
15 Rohrzucker	10,00 g
Glycerin	5,00 g
Sorbitlösung 70%ig	20,00 g
Aroma	0,30 g
Wasser dest.	ad 100 ml

20

Herstellung:

Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.

30 5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

Beispiel 11Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

35

Zusammensetzung:

- 73 -

Wirkstoff	10,0 mg
0,01N Salzsäure s.q.	
Aqua bidest	ad 2,0 ml

5 Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01N HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

10

Beispiel 12Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz15 Zusammensetzung:

Wirkstoff	50,0 mg
0,01N Salzsäure s.q.	
Aqua bidest	ad 10,0 ml

20 Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01N HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt.

25

Beispiel 13Kapseln zur Pulverinhalation mit 5 mg Wirksubstanz

30 1 Kapsel enthält:

Wirksubstanz	5,0 mg
Lactose für Inhalationszwecke	<u>15,0 mg</u>
	20,0 mg

35

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird mit Lactose für Inhalationszwecke gemischt. Die Mischung wird auf einer Kapselmaschine in Kapseln (Gewicht der Leerkapsel ca. 50 mg) abgefüllt.

- 5 Kapselgewicht: 70,0 mg
Kapselgröße: 3

Beispiel 14

10 Inhalationslösung für Handvernebler mit 2,5 mg Wirksubstanz

1 Hub enthält:

	Wirksubstanz	2,500 mg
15	Benzalkoniumchlorid	0,001 mg
	1N-Salzsäure q.s.	
	Ethanol/Wasser (50/50)	ad 15,000 mg

Herstellung:

20

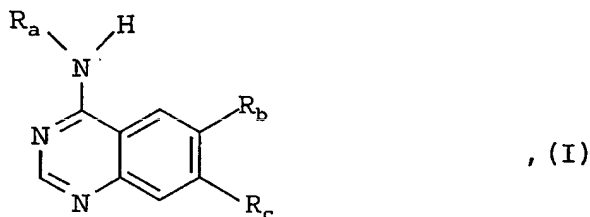
Die Wirksubstanz und Benzalkoniumchlorid werden in Ethanol/Wasser (50/50) gelöst. Der pH-Wert der Lösung wird mit 1N-Salzsäure eingestellt. Die eingestellte Lösung wird filtriert und in für den Handvernebler geeignete Behälter (Kartuschen) abgefüllt.

25

Füllmasse des Behälters: 4,5 g

Patentansprüche

5 1. Bicyclische Heterocyclen der allgemeinen Formel



in der

10

R_a eine Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe oder eine durch die Reste R₁ und R₂ substituierte Phenylgruppe, wobei

15

R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Trifluormethyl-, Cyan- oder Ethinylgruppe und R₂ ein Wasserstoff- oder Fluoratom darstellen,

20

einer der Reste R_b oder R_c eine R₃-(CH₂)_m-O-Gruppe und der andere der Reste R_b oder R_c eine Methoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentylmethoxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy-, Cyclopentylmethoxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofuranylmethoxy oder Tetrahydropyranylmethoxygruppe, wobei

25

R₃ eine N-(2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-methylamino- oder N-(2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-ethylaminogruppe,

30

eine an den Methylengruppen durch eine oder zwei Methyl- oder Ethylgruppen substituierte R₄-O-CO-CH₂-N-CH₂CH₂-OH Gruppe, in der

- 76 -

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe darstellt,

5 oder eine durch eine oder zwei Methyl- oder Ethylgruppen substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe und

m die Zahl 2, 3 oder 4 darstellen,

mit der Maßgabe bedeuten, dass die Verbindungen

10

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-
7-(2-{N-(2-hydroxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[(ethoxycarbonyl)-methyl]-amino}-ethoxy)-chinazolin,

15

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-
7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-chinazolin,

4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin und

20

4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-7-methoxy-chinazolin

ausgeschlossen sind,

25

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

30

R_a eine Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe oder eine durch die Reste R₁ und R₂ substituierte Phenylgruppe, wobei

35 R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Trifluormethyl-, Cyan- oder Ethinylgruppe und R₂ ein Wasserstoff- oder Fluoratom darstellen,

einer der Reste R_b oder R_c eine R_3 -(CH₂)_m-O-Gruppe und der andere der Reste R_b oder R_c eine Methoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy-,
5 Cyclopentylmethoxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofuran-ylmethoxy- oder Tetrahydropyran-ylmethoxygruppe, wobei

10 R_3 eine N-(2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-methylamino- oder N-(2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-ethylaminogruppe,

eine an den Methylengruppen durch eine oder zwei Methyl- oder Ethylgruppen substituierte R_4 -O-CO-CH₂-N-CH₂CH₂-OH
15 Gruppe, in der

R_4 ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe darstellt,

20 oder eine durch eine oder zwei Methyl- oder Ethylgruppen substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe und

m die Zahl 2, 3 oder 4 darstellen,

25 mit der Maßgabe bedeuten, dass die Verbindungen

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-
7-(2-{N-(2-hydroxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[(ethoxycarbonyl)-methyl]-amino}-ethoxy)-chinazolin,

30

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-
7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-chinazolin,

4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-
35 4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Brom-phenyl) amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-7-methoxy-chinazolin,

5 4-[(3-Brom-phenyl) amino]-6-(2-{N-(2-hydroxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-amino}-ethoxy)-7-methoxy-chinazolin,

10 4-[(3-Brom-phenyl) amino]-6-[2-(3-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Brom-phenyl) amino]-6-[2-(5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

15 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

20 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

25 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

30 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-7-methoxy-chinazolin,

35 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

5 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

10

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

15 (R)-4-[(1-Phenyl-ethyl) amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-methoxy-chinazolin,

20 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclobutyloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopentyloxy-chinazolin,

25

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

30 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-6-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-6-cyclopentyloxy-chinazolin,

5 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-6-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-cyclopentyloxy-chinazolin,

15 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-cyclopentylmethoxy-chinazolin und

(R)-4-[(1-Phenyl-ethyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-cyclopentyloxy-chinazolin

20

ausgeschlossen sind,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

25 3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R_a eine 1-Phenylethylgruppe oder eine durch die Reste R₁ und R₂ substituierte Phenylgruppe darstellt, wobei

30

R₁ ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl- oder Ethinylgruppe und

R₂ ein Wasserstoff- oder Fluoratom darstellen,

35 einer der Reste R_b oder R_c eine R₃-(CH₂)_m-O-Gruppe und der andere der Reste R_b oder R_c eine Methoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclo-

pentyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy-,
Cyclopentylmethoxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-,
Tetrahydropyran-3-yloxy-, tetrahydropyran-4-yloxy-,
Tetrahydrofuranylmethoxy- oder Tetrahydropyranylmethoxygruppe,
5 wobei

R_3 eine N-(2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-methylaminogruppe,
eine an den Methylengruppen durch eine oder zwei Methyl-
10 gruppen substituierte R_4 -O-CO-CH₂-N-CH₂CH₂-OH Gruppe, in der

R_4 eine C₁₋₄-Alkylgruppe darstellt,
oder eine durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte
15 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe und

m die Zahl 2, 3 oder 4 darstellen,
20 mit der Maßgabe bedeuten, dass die Verbindungen

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-
7-(2-{N-(2-hydroxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[(ethoxycarbonyl)-
methyl]-amino}-ethoxy)-chinazolin,
25

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-
7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-chinazolin,

4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-
30 4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-
N-methyl-amino]-ethoxy}-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Brom-phenyl) amino]-6-(2-{N-(2-hydroxy-2-methyl-prop-1-yl)-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-amino}-ethoxy)-7-methoxy-chinazolin,

5 4-[(3-Brom-phenyl) amino]-6-[2-(3-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Brom-phenyl) amino]-6-[2-(5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

10

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

15 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

20 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

25

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydro-furan-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-7-methoxy-chinazolin,

30 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydro-furan-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

35 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydro-furan-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

5 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

10 (R)-4-[(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-methoxy-chinazolin,

15 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclobutyloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopentyloxy-chinazolin,

20 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

25 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydro-furan-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-6-methoxy-chinazolin,

30 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydro-furan-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-6-cyclopentyloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-6-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

5 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-cyclopentyloxy-chinazolin,

10

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-cyclopentylmethoxy-chinazolin und

(R)-4-[(1-Phenyl-ethyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-cyclopentyloxy-chinazolin

15

ausgeschlossen sind,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

20

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R_a eine 1-Phenylethylgruppe oder eine durch die Reste R₁ und R₂ substituierte Phenylgruppe darstellt, wobei

25

R₁ ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom und

R₂ ein Wasserstoff- oder Fluoratom darstellen,

30 einer der Reste R_b oder R_c eine R₃-(CH₂)_m-O-Gruppe und der andere der Reste R_b oder R_c eine Methoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy-, Cyclopentylmethoxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofuranylmethoxy- oder Tetrahydropyranylmethoxygruppe, wobei

35

R₃ eine N-(2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-methylaminogruppe oder eine durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe und

5 m die Zahl 2, 3 oder 4 darstellen,

mit der Maßgabe bedeuten, dass die Verbindungen

- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-
10 7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-chinazolin,
4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
15 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-7-methoxy-chinazolin,
4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-(3-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
20 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-(5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
25 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,
30 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
35

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

5 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

10

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

15 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

20

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

25 (R)-4-[(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-methoxy-chinazolin,

30 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclobutyloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopentyloxy-chinazolin,

35

- 87 -

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydro-furan-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-6-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydro-furan-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-6-cyclopentyloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydro-furan-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-6-cyclopentylmethoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-cyclopentyloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-cyclopentylmethoxy-chinazolin und

(R)-4-[(1-Phenyl-ethyl)amino]-7-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-cyclopentyloxy-chinazolin

ausgeschlossen sind,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R_a eine 1-Phenylethyl-, 3-Bromphenyl- oder 3-Chlor-4-fluor-phenylgruppe,

R_b eine R₃-(CH₂)_m-O-Gruppe, in der

5

R₃ eine durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte
2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe und
m die Zahl 2 oder 3 darstellen,

10 und R_c eine Methoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-,
Cyclopropylmethoxy, Tetrahydrofuran-3-yloxy- oder
Tetrahydrofuranylmethoxygruppe mit der Maßgabe bedeuten, dass
die Verbindungen

15 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-
4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-(3-methyl-2-oxo-morpholin-
4-yl)ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

20

4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-(5,5-dimethyl-2-oxo-morpholin-
4-yl)ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-
25 morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-
morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclobutyloxy-chinazolin,

30 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-
morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-
morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

35

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin und

(R)-4-[(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[3-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-cyclopentyloxy-chinazolin

10

ausgeschlossen sind,

deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

15 6. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R_a eine 3-Chlor-4-fluor-phenylgruppe,

20 R_b eine Cyclopentyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclopentylmethoxy-, Tetrahydrofuran-3-yloxy- oder Tetrahydrofuranyl-methoxygruppe und

R_c eine $R_3-(CH_2)_m$ -O-Gruppe, in der

25

R_3 eine durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe und
 m die Zahl 2 darstellen,

30 mit der Maßgabe bedeuten, dass die Verbindungen

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-cyclopentyloxy-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-chinazolin,

35

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopentyloxy-chinazolin,

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopropylmethoxy-chinazolin und

5 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-7-[2-(6,6-dimethyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-cyclopentylmethoxy-chinazolin

ausgeschlossen sind,

10 deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

7. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß
Anspruch 1:

15 (1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-cyclopentylmethoxy-7-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-chinazolin,

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-cyclopentyloxy-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-
20 chinazolin,

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-cyclopropylmethoxy-7-[2-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-chinazolin,

25 (4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-7-cyclobutyloxy-6-[3-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-chinazolin,

(5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-7-cyclopropylmethoxy-30 6-[3-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-chinazolin,

(6) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl) amino]-6-cyclopropylmethoxy-7-{2-[N-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-N-methyl-amino]-ethoxy}-
35 chinazolin,

(7) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

5 (8) 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

(9) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

10 (10) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[3-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

(11) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[3-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin,

15 (12) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin und

(13) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,

20 deren Tautomeren, deren Stereoisomere und deren Salze.

8. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den
25 Ansprüchen 1 bis 7 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

9. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 7 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß
30 Anspruch 8 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

10. Verwendung einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von

benignen oder malignen Tumoren, zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen der Atemwege und der Lunge, zur Behandlung von Polypen, von Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, der Gallengänge und -blase sowie der Niere und Haut geeignet ist.

5

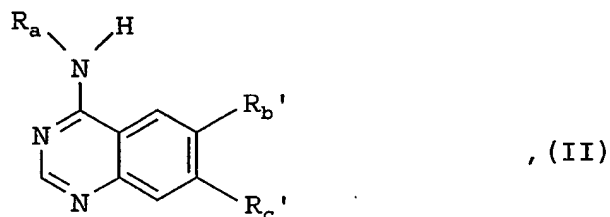
11. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

10

12. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß

15

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



20 in der

R_a wie in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnt definiert ist, einer der Reste R_b' oder R_c' eine Methoxy-, Cyclobutyloxy-, Cyclopentyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy- oder Cyclopentylmethoxygruppe darstellt und

25 der andere der Reste R_b' oder R_c' eine $Z_1-(CH_2)_m-O$ -Gruppe darstellt, in der

m wie in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnt definiert ist und Z_1 eine Austrittsgruppe bedeutet,

30

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

- 93 -

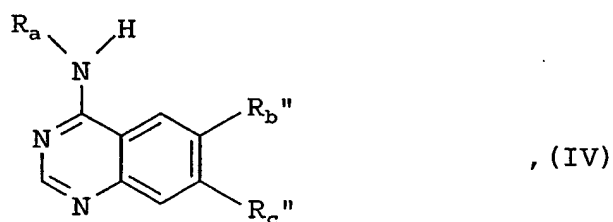


in der

5 R_3 wie in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnt definiert ist,
umgesetzt wird oder

b) eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel

10



in der

R_a wie in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnt definiert ist,
einer der Reste R_b'' oder R_c'' eine Methoxy-, Cyclobutyloxy-,
15 Cyclopentyloxy-, Cyclopropylmethoxy-, Cyclobutylmethoxy- oder
Cyclopentylmethoxygruppe darstellt und
der andere der Reste R_b'' oder R_c'' eine $R_3'-(CH_2)_m-O$ -Gruppe dar-
stellt, in der

20 m wie in den Ansprüchen 1 bis 7 erwähnt definiert ist und
 R_3' eine an den Methylengruppen durch eine oder zwei
Methyl- oder Ethylgruppen substituierte
 $R_4-O-CO-CH_2-N-CH_2CH_2-OH$ Gruppe bedeutet, in der

25 R_4 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe dar-
stellt,

cyclisiert wird und

erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

- 5 gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

- 10 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze übergeführt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/09532

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D239/94 C07D405/12 C07D413/12 C07D413/14 A61K31/517
A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 13354 A (ZENECA) 2 April 1998 (1998-04-02) claims ---	1,8-12
A	WO 97 32856 A (ZENECA) 12 September 1997 (1997-09-12) claims ---	1,8-12
A	WO 97 30035 A (ZENECA) 21 August 1997 (1997-08-21) claims; example 34 ---	1,8-12
A	WO 96 33980 A (ZENECA) 31 October 1996 (1996-10-31) claims ---	1,8-12
	-/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 December 2001

Date of mailing of the international search report

14/12/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/09532

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 97 22596 A (ZENECA) 26 June 1997 (1997-06-26) claims</p> <p>-----</p>	1,8-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/09532

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9813354	A	02-04-1998	AU 729968 B2	15-02-2001
			AU 4561397 A	17-04-1998
			BR 9711302 A	17-08-1999
			CN 1231662 A	13-10-1999
			CZ 9901039 A3	16-06-1999
			EP 0929530 A1	21-07-1999
			WO 9813354 A1	02-04-1998
			JP 2001500891 T	23-01-2001
			NO 991422 A	24-03-1999
			PL 332385 A1	13-09-1999
			SK 38999 A3	08-10-1999
			TR 9900674 T2	21-07-1999
			HU 9902850 A2	28-04-2000
WO 9732856	A	12-09-1997	AU 719327 B2	04-05-2000
			AU 1866497 A	22-09-1997
			CA 2244897 A1	12-09-1997
			CN 1212684 A	31-03-1999
			EP 0885198 A1	23-12-1998
			WO 9732856 A1	12-09-1997
			JP 2000517291 T	26-12-2000
			NO 984085 A	04-09-1998
			US 6291455 B1	18-09-2001
			ZA 9701747 A	27-08-1998
WO 9730035	A	21-08-1997	AU 719434 B2	11-05-2000
			AU 1729097 A	02-09-1997
			BR 9707495 A	27-07-1999
			CA 2242425 A1	21-08-1997
			CN 1211239 A	17-03-1999
			CZ 9802535 A3	11-11-1998
			EP 0880508 A1	02-12-1998
			WO 9730035 A1	21-08-1997
			HU 9901155 A2	28-07-1999
			JP 2000504714 T	18-04-2000
			NO 983687 A	13-08-1998
			PL 328310 A1	18-01-1999
			SK 108798 A3	11-01-1999
			TR 9801530 T2	23-11-1998
			US 6184225 B1	06-02-2001
WO 9633980	A	31-10-1996	AT 198329 T	15-01-2001
			AU 699163 B2	26-11-1998
			AU 5343396 A	18-11-1996
			BG 62730 B1	30-06-2000
			BG 102052 A	31-08-1998
			BR 9608082 A	26-01-1999
			CA 2215732 A1	31-10-1996
			CN 1182421 A	20-05-1998
			CZ 9703396 A3	18-02-1998
			DE 69611361 D1	01-02-2001
			DE 69611361 T2	26-04-2001
			DK 823900 T3	02-04-2001
			EE 9700252 A	15-04-1998
			EP 0823900 A1	18-02-1998
			ES 2153098 T3	16-02-2001
			WO 9633980 A1	31-10-1996
			HR 960204 A1	31-08-1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/09532

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9633980	A	HU 9802839 A2	29-03-1999
		JP 3040486 B2	15-05-2000
		JP 11504033 T	06-04-1999
		NO 974940 A	24-10-1997
		NZ 305444 A	29-03-1999
		PL 323066 A1	02-03-1998
		PT 823900 T	30-04-2001
		SI 823900 T1	30-06-2001
		SK 145497 A3	04-02-1998
		TW 436486 B	28-05-2001
		US 5770599 A	23-06-1998
		ZA 9603358 A	28-10-1996
WO 9722596	A	26-06-1997	
		AT 203524 T	15-08-2001
		AU 712370 B2	04-11-1999
		AU 1106197 A	14-07-1997
		BR 9612043 A	28-12-1999
		CZ 9801882 A3	16-09-1998
		DE 69614147 D1	30-08-2001
		DK 873319 T3	22-10-2001
		EP 0873319 A1	28-10-1998
		WO 9722596 A1	26-06-1997
		HU 9901243 A2	30-08-1999
		JP 2000515114 T	14-11-2000
		NO 982784 A	17-08-1998
		PL 327310 A1	07-12-1998
		SK 82898 A3	04-11-1998
		TR 9801115 T2	21-08-1998
		TW 411274 B	11-11-2000
		US 6071921 A	06-06-2000
		US 6258951 B1	10-07-2001
		US 5962458 A	05-10-1999
		ZA 9610597 A	18-06-1997

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D239/94 C07D405/12 C07D413/12 C07D413/14 A61K31/517
A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 98 13354 A (ZENECA) 2. April 1998 (1998-04-02) Ansprüche	1,8-12
A	WO 97 32856 A (ZENECA) 12. September 1997 (1997-09-12) Ansprüche	1,8-12
A	WO 97 30035 A (ZENECA) 21. August 1997 (1997-08-21) Ansprüche; Beispiel 34	1,8-12
A	WO 96 33980 A (ZENECA) 31. Oktober 1996 (1996-10-31) Ansprüche	1,8-12
	--- -/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

5. Dezember 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

14/12/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Francois, J

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 97 22596 A (ZENITH) 26. Juni 1997 (1997-06-26) Ansprüche -----	1,8-12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/09532

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9813354	A	02-04-1998	AU	729968 B2	15-02-2001
			AU	4561397 A	17-04-1998
			BR	9711302 A	17-08-1999
			CN	1231662 A	13-10-1999
			CZ	9901039 A3	16-06-1999
			EP	0929530 A1	21-07-1999
			WO	9813354 A1	02-04-1998
			JP	2001500891 T	23-01-2001
			NO	991422 A	24-03-1999
			PL	332385 A1	13-09-1999
			SK	38999 A3	08-10-1999
			TR	9900674 T2	21-07-1999
			HU	9902850 A2	28-04-2000
WO 9732856	A	12-09-1997	AU	719327 B2	04-05-2000
			AU	1866497 A	22-09-1997
			CA	2244897 A1	12-09-1997
			CN	1212684 A	31-03-1999
			EP	0885198 A1	23-12-1998
			WO	9732856 A1	12-09-1997
			JP	2000517291 T	26-12-2000
			NO	984085 A	04-09-1998
			US	6291455 B1	18-09-2001
			ZA	9701747 A	27-08-1998
WO 9730035	A	21-08-1997	AU	719434 B2	11-05-2000
			AU	1729097 A	02-09-1997
			BR	9707495 A	27-07-1999
			CA	2242425 A1	21-08-1997
			CN	1211239 A	17-03-1999
			CZ	9802535 A3	11-11-1998
			EP	0880508 A1	02-12-1998
			WO	9730035 A1	21-08-1997
			HU	9901155 A2	28-07-1999
			JP	2000504714 T	18-04-2000
			NO	983687 A	13-08-1998
			PL	328310 A1	18-01-1999
			SK	108798 A3	11-01-1999
			TR	9801530 T2	23-11-1998
			US	6184225 B1	06-02-2001
WO 9633980	A	31-10-1996	AT	198329 T	15-01-2001
			AU	699163 B2	26-11-1998
			AU	5343396 A	18-11-1996
			BG	62730 B1	30-06-2000
			BG	102052 A	31-08-1998
			BR	9608082 A	26-01-1999
			CA	2215732 A1	31-10-1996
			CN	1182421 A	20-05-1998
			CZ	9703396 A3	18-02-1998
			DE	69611361 D1	01-02-2001
			DE	69611361 T2	26-04-2001
			DK	823900 T3	02-04-2001
			EE	9700252 A	15-04-1998
			EP	0823900 A1	18-02-1998
			ES	2153098 T3	16-02-2001
			WO	9633980 A1	31-10-1996
			HR	960204 A1	31-08-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/09532

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9633980 A		HU 9802839 A2	29-03-1999
		JP 3040486 B2	15-05-2000
		JP 11504033 T	06-04-1999
		NO 974940 A	24-10-1997
		NZ 305444 A	29-03-1999
		PL 323066 A1	02-03-1998
		PT 823900 T	30-04-2001
		SI 823900 T1	30-06-2001
		SK 145497 A3	04-02-1998
		TW 436486 B	28-05-2001
		US 5770599 A	23-06-1998
		ZA 9603358 A	28-10-1996
WO 9722596 A	26-06-1997	AT 203524 T	15-08-2001
		AU 712370 B2	04-11-1999
		AU 1106197 A	14-07-1997
		BR 9612043 A	28-12-1999
		CZ 9801882 A3	16-09-1998
		DE 69614147 D1	30-08-2001
		DK 873319 T3	22-10-2001
		EP 0873319 A1	28-10-1998
		WO 9722596 A1	26-06-1997
		HU 9901243 A2	30-08-1999
		JP 2000515114 T	14-11-2000
		NO 982784 A	17-08-1998
		PL 327310 A1	07-12-1998
		SK 82898 A3	04-11-1998
		TR 9801115 T2	21-08-1998
		TW 411274 B	11-11-2000
		US 6071921 A	06-06-2000
		US 6258951 B1	10-07-2001
		US 5962458 A	05-10-1999
		ZA 9610597 A	18-06-1997